Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 139 del 17 giugno 1987 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale - Gruppo I (70%)

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Mercoledì, 17 giugno 1987** SI PUBBLICA NEL POMERIGGIO DI TUTTI I GIORNI MENO I FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 57

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 6 aprile 1987.

Primo aggiornamento della IX edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 6 aprile 1987.

Primo aggiornamento della IX edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana.

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

Visto l'art. 124 del testo unico delle leggi sanitarie approvato con regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, modificato dalla legge 7 novembre 1942, n. 1528;

Visto il regolamento per il servizio farmaceutico, approvato con regio decreto 30 settembre 1938, n. 1706;

Vista la legge 9 novembre 1961, n. 1242, relativa alla revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale;

Visto il proprio decreto 26 aprile 1985 con il quale è stato approvato il testo della IX edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana;

Vista la legge 22 ottobre 1973, n. 752, relativa alla ratifica ed esecuzione della convenzione europea per la elaborazione di una Farmacopea Europea, adottata a Strasburgo il 22 luglio 1964;

Vista la II edizione della Farmacopea Europea;

Viste le successive risoluzioni del Comitato di sanità pubblica del Consiglio d'Europa (Accordo parziale), adottate a seguito delle decisioni prese dalla Commissione europea di Farmacopea in applicazione delle disposizioni dell'art. 6 della Convenzione europea predetta;

Ritenuto necessario recepire tali decisioni nel testo della Farmacopea Ufficiale, nonché apportare altre variazioni e correzioni ai testi del I volume e del II volume della predetta IX edizione della Farmacopea Ufficiale;

Sentita la Commissione permanente per la revisione e la pubblicazione della Farmacopea Ufficiale, prevista dalla citata legge 9 novembre 1961, n. 1242;

Decreta:

1. Sono approvati i testi di monografie contenuti nell'allegato I al presente decreto, relativi alla «insulina» e alla «immunoglobina umana normale». Il primo dei due testi citati è aggiunto alle monografie del volume II della IX edizione della Farmacopea Ufficiale; il secondo sostituisce il corrispondente testo pubblicato nel predetto volume.

2. Ai volumi I e II della IX edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana sono apportate le modifiche riportate nell'allegato II al presente decreto, al fine di adeguare il testo dei predetti volumi alla Farmacopea Europea.

3. Agli stessi volumi sono apportate le ulteriori modifiche e correzioni riportate nell'allegato III.

4. Il presente decreto entra in vigore il novantesimo giorno succesivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, addì 6 aprile 1987

Il Ministro: DONAT CATTIN

A L L E G A T I

ALLEGATO I

MONOGRAFIE NUOVE E MONOGRAFIE SOSTITUITE PER ADEGUAMENTO AI TESTI DELLA FARMACOPEA EUROPEA

(Monografia aggiunta al vol II della F U IX Edizione)

INSULINA

Insulinum

Insulinum Ⓔ

È il principio antidiabetico naturale e specifico, estratto dal pancreas di mammiferi e purificato. È preparata in condizioni tali da ridurre al minimo la contaminazione microbica

Titolo L'attività non deve essere inferiore a 26 U I per mg, calcolata sulla sostanza essiccata

CARATTERI

Polvere bianca o quasi bianca

Solubilità Praticamente insolubile in *acqua,* in *cloroformio,* in *etanolo* e in *etere* Si scioglie negli acidi minerali diluiti.

IDENTIFICAZIONE

A) Iniettata in animali da esperimento (I, pag 339), provoca ipoglicemia

B) La banda principale dell'eletroforegramma, ottenuto con la soluzione in esame *(b),* come descritto al saggio «Proteine analoghe», è simile, per posizione, alla banda principale dell'elettroforegramma, ottenuto con la soluzione di confronto *(c)*

C) Si effettua una cromatografia liquida (I, pag 94)

Soluzione del prodotto in esame (a) 25 mg si sciolgono in *acido cloridrico 0,05 N,* portando al volume di 50,0 ml

Soluzione di confronto (b). 25 mg di *insulina di riferimento* si sciolgono in *acido cloridrico 0,05 N,* portando al volume di 50,0 ml

Si effettua la cromatografia utilizzando

a) una colonna di acciaio inossidabile lunga 25 cm e del diametro interno di 4,6 mm riempita di *gel di silice octadecilsilil per cromatografia* (dimensione delle particelle 5 µm);

b) una miscela di 23,96 g di *acetonitrile* (densità 0,7857 g/ml) e 69,99 g di una soluzione (15,6 g/l) di *sodio fosfato monobasico* (densità 1,007 g/l), aggiustata al pH di 2,0 con *acido fosforico,* come fase mobile, ad un flusso di 1 ml per minuto;

c) un rivelatore spettrofotometrico U V a 280 nm

Si iniettano 50 µl di ciascuna soluzione *(a)* e *(b)*

La colonna è mantenuta alla temperatura di 45°C

Si determina la distanza (t_R) di ciascuna dei due picchi principali nel cromatogramma, ottenuto con la soluzione di confronto *(b)* e quella del picco principale nel cromatogramma, ottenuto con la soluzione in esame *(a).* La distanza (t_R) del picco dell'insulina porcina è più grande di quella del picco corrispondente all'insulina bovina.

Dal confronto dei due cromatogrammi si determina la specie d'origine della sostanza in esame.

Il saggio è valido solo se la colonna, nelle condizioni del saggio, permette di ottenere:

a) picchi con un fattore di simmetria compresi tra 0,8 e 2,0;

b) un numero minimo di piatti teorici di 1000, determinato a partire dal picco principale nel cromatogramma ottenuto con la soluzione di confronto *(b)*

SAGGI

Assorbanza 5 mg si sciolgono in *acido cloridrico 0 01 N,* portando al volume di 10,0 ml. Il valore di A (1%, 1 cm), determinato al massimo di assorbimento di 276 nm e riferito alla sostanza essiccata, deve essere compreso tra 9,6 e 11,2

Impurezze di peso molecolare superiore a quello della insulina Si effettua una cromatografia per esclusione (I, pag. 96)

Soluzione del prodotto in esame 50 mg si sciolgono in 1,0 ml di una miscela di volumi eguali in *acido acetico diluito* e *acqua* e si aggiungono 0,2 ml di *acido acetico glaciale. Si prepari estemporaneamente.*

Si effettua la cromatografia utilizzando

a) una colonna lunga almeno 60 cm e del diametro interno di almeno 9 mm, riempita di *destrano reticolato per cromatografia (2);*

b) una miscela di volumi eguali di *acido acetico diluito* e *acqua,* come fase mobile, ad un flusso di 7 ml per ora e per cm^2 di sezione trasversale della colonna

Procedimento. Una miscela di volumi eguali di *acido acetico diluito* e *acqua* serve per equilibrare la colonna. Si deposita la soluzione in esame, in ragione di 0,4 ml per cm^2 di sezione trasversale della colonna e si

procede all'eluizione L'eluato può essere raccolto in frazioni di 2 ml Si misura l'assorbanza al massimo di 276 nm. Nel cromatogramma, la somma delle aree di tutti i picchi che appaiono prima del picco principale non deve rappresentare più dell'1 per cento dell'area dell'insieme dei picchi.

Proteine analoghe. Si effettua una elettroforesi su supporto solido (I pag 100), utilizzando come supporto un gel di poliacrilamide

L'*apparecchiatura* è costituita da due compartimenti in materiale idoneo (ad es. il polimetacrilato di metile), comprendenti ciascuno un elettrodo di platino e destinati a contenere la soluzione tampone conduttrice. Uno dei due compartimenti è posto verticalmente al di sopra dell'altro ad una distanza regolabile. Nella base del compartimento sono inseriti giunti di caucciù situati ad eguale distanza dall'elettrodo.

L'elettrodo del compartimento superiore costituisce il catodo e quello del compartimento inferiore l'anodo

Si prepara un gel come segue 1 v di una soluzione, contenente in 100 ml 36,6 g di *tris(idrossimetil)aminometano,* 0,23 ml di *tretrametiletilendiamina* e 48,0 ml di *acido cloridrico N,* si mescola con 2 v. di una soluzione, contenente in 100 ml 0,735 g di *metilenebisacrilamide* e 30,0 g di *acrilamide.* Si aggiunge una quantità di *urea* tale da ottenere una concentrazione finale di 480 g/l e si diluisce a 7 v. con *acqua* Si scalda, se necessario, ad una temperatura non superiore a 40°C per sciogliere l'urea. Si sgassa la soluzione e si aggiunge 1 v. di una soluzione (5,6 g/l) di *ammonio persolfato. Si prepari immediatamente prima dell'uso.* Si utilizzano dei tubi di vetro, puliti, lunghi 75 mm e del diametro interno di 5 mm, chiusi nella parte inferiore da un tappo. Si versa la miscela ottenuta in ciascun tubo fino ad una altezza eguale e distante 1 cm dal bordo superiore del tubo. È necessario evitare la formazione di bolle d'aria nel fondo dei tubi. Si ricopre la colonna del liquido di uno strato di acqua per eliminare l'aria e si lascia a riposo per favorire la gelificazione, che avviene in 30 minuti circa ed è finita quando si forma un'interfase tra l'acqua e il gel. Si elimina l'acqua. Si riempie il compartimento inferiore di *soluzione tampone pH 8,3* (tris-glicocolla). Si introducono i tubi, dopo aver tolto i tappi, nei giunti di caucciù del compartimento superiore. Si abbassano i tubi in modo da immergere la parte inferiore di ciascuno di essi nella soluzione tampone contenuta nel compartimento inferiore.

Soluzione del prodotto in esame (a) 50 mg si sciolgono in *tris(idrossimetil)aminometano-urea soluzione,* portando al volume di 10 ml.

Soluzione del prodotto in esame (b). 2 ml della soluzione in esame *(a)* si diluiscono a 10 ml con la stessa soluzione

Soluzione di confronto (c). 10 mg di *insulina di riferimento* si sciolgono in *tris(idrossimetil)aminometano-urea soluzione,* portando al volume di 10 ml.

Soluzione di confronto (d) 1 ml della soluzione di confronto *(c)* si diluisce a 20 ml con la stessa soluzione

Soluzione di confronto (e). 3 ml della soluzione di confronto *(c)* si diluiscono a 100 ml con la stessa soluzione

Soluzione di confronto (f). 1 ml della sluzione di confronto *(c)* si diluisce a 100 ml con la stessa soluzione

Soluzione di confronto (g). 5 ml della soluzione di confronto *(f)* si diluiscono a 10 ml con la stessa soluzione.

Procedimento. Si depositano sulla superficie del gel 100 µl di ciascuna soluzione *(a), (b), (c), (d), (e), (f),* e *(g)* in ragione di una soluzione per tubo; si riempiono i tubi, aggiungendo con precauzione *soluzione tampone pH 8,3* (tris-glicocolla). Si aggiunge anche questa soluzione tampone nel compartimento superiore. Si aggiungono 0,2 ml di *azzurro bromofenolo soluzione.* Si collegano gli elettrodi alla sorgente di corrente e si procede all'elettroforesi, applicando una corrente di intensità costante di 1 mA per tubo per 30 minuti, aumentandola poi fino a 3 mA per tubo. Si interrompe la corrente quando le bande colorate all'azzurro di bromofenolo hanno attraversato il gel e praticamente raggiungono il compartimento inferiore. Si tolgono uno alla volta i tubi dall'apparecchio e si estrude il gel staccandolo sotto l'acqua corrente con l'ausilio di un filo di acciaio inossidabile molto fine o iniettando acqua tra il gel e la parete del tubo, per mezzo di una siringa ipodermica munita di un ago fine ed espellendo il gel dal tubo, per mezzo di una piccola pera in caucciù.

Si immergono i campioni di gel ottenuti in una soluzione (125 g/l) di *acido tricloroacetico* per almeno 1 ora. Si aggiungono, ogni 10 ml di soluzione di acido tricloroacetico utilizzato, 0,5 ml di una soluzione (2,5 g/l di *blu acido 90* e si lascia a riposo per 12 ore Si elimina il colorante e si lava per 2 volte con una miscela di 1 v. di *acido acetico* e 4 v. di *acqua.* Si gettano le acque di lavaggio e si conservano i campioni di gel nella stessa miscela di *acido acetico* e *acqua.* Si valutano gl elettroforegrammi per mezzo di una sorgente di luce fredda. L'elettroforegramma, ottenuto con la soluzione di confronto *(c),* presenta 2 bande che migrano più lentamente della banda principale; di queste 2 bande la piiù lenta corrisponde alla pro-insulina e la più veloce corrisponde all'arginina-insulina e all'estere etilico d'insulina. Se nell'elettroforegramma, ottenuto con la soluzione in esame *(a),* appare una banda corrispondente alla pro-insulina, essa non deve essere più intensa della banda principale dell'elettroforegramma, ottenuto con la soluzione di confronto *(g).* Se nell'elettroforegramma, ottenuto con la soluzione in esame *(b),* appare una banda corrispondente all'arginina-insulina e all'estere etilico di insulina, essa non deve essere più intensa della macchia principale dell'elettroforegramma ottenuto con la soluzione di confronto *(e).*

Il saggio è valido solo se l'elettroforegramma, ottenuto con la soluzione di confronto *(g)*, presenta una banda visibile e se si osserva una graduazione nell'intensità di colorazione negli elettroforegrammi ottenuti con le soluzioni di confronto *(d)*, *(e)*, *(f)* e *(g)*.

Azoto Determinato dopo mineralizzazione con acido solforico (I, pag 191), su 12-20 mg, e riferito alla sostanza essiccata, deve essere compreso tra il 14,5 per cento e il 16,5 per cento

Zinco. Non superiore allo 0,6 per cento, determinato per «Spettrofotometria di assorbimento atomico» (procedimento 1, I, pag 81).

Soluzione del prodotto in esame (a). 50,0 mg si sciolgono in *acido cloridrico 0,01 N*, portando al volume di 25,0 ml Si diluisce, se necessario, fino ad avere una concentrazione appropriata (per esempio 0,4-1,6 µg di Zn/ml), con *acido cloridrico 0,01 N.*

Soluzioni di confronto Si preparano estemporaneamente, utilizzando la *soluzione di zinco (Zn) a 5 mg/ml* e diluendola con *acido cloridrico 0,01 N* in modo da ottenere soluzioni contenenti 0,10 µg, 0,80 µg, 1,00 µg, 1,20 µg e 1,60 µg di Zn per ml.

Procedimento. Si misura l'assorbanza a 213,8 nm, utilizzando una lampada a catodo cavo allo zinco come sorgente di radiazione ed una fiamma di composizione idonea (ad es. 2 l di acetilene e 11 l di aria per minuto).

Perdita all'essiccamento Non superiore al 10,0 per cento, determinata per essiccamento nel vuoto, a 105°C per 24 ore, su 0,200 g

Ceneri solforiche. Non superiori al 2,0 per cento, determinate su 0,20 g e riferite alla sostanza essiccata

DETERMINAZIONE QUANTITATIVA

L'attività viene valutata con dosaggio biologico (I, pag 339 e All II). Essa deve essere compresa tra il 90,0 per cento e il 111,0 per cento dell'attività dichiarata. I limiti fiduciali dell'attività (P = 0,95) devono essere compresi tra l'80 e il 125 per cento dell'attività dichiarata.

CONSERVAZIONE

In recipienti ermeticamente chiusi, al riparo dalla luce, ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C

ETICHETTE

Devono indicare:
- il numero di U I. per mg;
- il numero del lotto e la data di fabbricazione;
- le condizioni di conservazione;
- la specie animale dalla quale e stata prodotta

(Monografia che sostituisce la corrispondente monografia pubblicata alle pagine 894 e ss del vol II della F.U IX Edizione).

IMMUNOGLOBULINA UMANA NORMALE *

Immunoglobulinum humanum normale

Immunoglobulinum humanum normale Ⓔ

L'immunoglobulina umana normale è una preparazione contenente immunoglobuline, principalmente immunoglobuline G (IgG) e eventualmente altre proteine plasmatiche. L'immunoglobulina umana normale contiene gli anticorpi IgG di soggetti normali; essa può essere fluida o liofilizzata e va iniettata solo per via intramuscolare.

PREPARAZIONE

L'immunoglobulina umana normale è ottenuta a partire dal plasma o dal siero oppure da placente normali, congelate immediatamente dopo il prelievo.

Il plasma, il siero o le placente devono provenire da donatori sani, i quali, sulla base dell'indagine anamnestica e di esami clinici e sierologici siano risultati esenti da agenti infettanti, trasmissibili mediante la trasfusione del sangue o di suoi derivati (1).

Nessun antibiotico o agente antivirale può essere aggiunto al plasma, al siero o alle placente utilizzati.

L'immunoglobulina umana normale è preparata a partire da una miscela di plasma proveniente da almeno 1000 donatori, mediante un metodo in grado di dare un prodotto che non trasmetta infezioni e che, a una concentrazione proteica di 160 g/l, contenga una concentrazione di anticorpi almeno 10 volte superiore a quella contenuta nel prodotto iniziale, stabilita mediante titolazione di almeno 2 anticorpi (uno antivirale e uno antitossico) per i quali esista una preparazione campione di riferimento internazionale.

L'immunoglobulina umana normale è preparata in forma di soluzione stabilizzata, per esempio in soluzione isotonica di cloruro di sodio o in soluzione di glicocolla (22,5 g/l), che viene poi sterilizzata mediante filtrazione su membrana. Si può aggiungere un conservante tranne che nel caso di preparazioni destinate alla liofilizzazione. I conservanti o gli stabilizzanti eventualmente impiegati, non devono avere, alla concentrazione usata, effetti nocivi sul prodotto finale né effetti indesiderabili sull'uomo.

Sul prodotto finale, fluido o liofilizzato, deve essere effettuato un saggio di stabilità all'invecchiamento mediante riscaldamento a 37°C per 4 settimane, seguito da un esame mediante cromatografia per esclusione.

(1) Oltre a quelli già previsti dalla legge gli esami e i saggi da effettuare sui donatori sono stabiliti dal Ministero della Sanità e dall'Istituto Superiore di Sanità. In particolare devono essere eseguite la ricerca dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B e la ricerca di anticorpi anti-HIV (virus dell'immunodeficienza umana acquisita). In entrambi i casi devono essere utilizzate le tecniche più sensibili disponibili, ufficialmente riconosciute e i risultati devono dimostrare l'assenza dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B e quella di anticorpi anti-HIV in ogni singola donazione.

La differenza tra le percentuali delle proteine a più basso peso molecolare, che sono eluite nelle frazioni che seguono quella corrispondente al picco principale, prima e dopo il riscaldamento, non deve essere superiore al 5 per cento

CARATTERI

L'immunoglobulina umana normale si presenta, al momento della preparazione, sotto forma di un liquido di color giallo più o meno intenso, limpido e privo di particelle in sospensione; durante la conservazione, esso può diventare leggermente opalescente o presentare qualche particella in sospensione.

L'immunoglobulina umana normale liofilizzata si presenta sotto forma di una polvere bianca o leggermente giallastra, oppure di una massa compatta e friabile completamente solubile in *acqua per preparazioni iniettabili.*

Essa viene ricostituita secondo le indicazioni dell'etichetta immediatamente prima di effettuare le reazioni di identificazione e i saggi; non deve essere, invece, ricostituita per i saggi «Solubilità» e «Perdita all'essiccamento».

IDENTIFICAZIONE

A) Precipitata con una gamma appropriata di sierimmuni speciespecifici [1], deve contenere solamente proteine di origine umana e dare risultato negativo con i sierimmuni specifici per le proteine plasmatiche di altre specie.

B) L'immunoglobulina umana normale diluita, ad una concentrazione proteica di 10 g/l, viene esaminata con una tecnica appropriata di immunoelettroforesi a confronto con un siero umano normale, utilizzando un sierimmune diretto contro il siero umano normale totale Il componente principale dell'immunoglobulina umana normale deve corrispondere alla componente IgG del siero umano normale. Nell'immunoglobulina possono essere presenti piccole quantità di altre proteine plasmatiche.

SAGGI

pH La preparazione, diluita in *sodio cloruro soluzione isotonica* fino ad una concentrazione proteica di 10 g/l, deve avere un pH compreso tra 6,4 e 7,2

Proteine totali. La preparazione in esame, ricostituita, si diluisce in *sodio cloruro soluzione isotonica* fino ad ottenere una quantità di proteine di circa 15 mg in 2 ml Si introducono 2,0 ml di questa soluzione in una provetta da centrifuga a fondo tondo, si aggiungono 2 ml di una soluzione (75 g/l) di *sodio molibdato* e 2 ml di una miscela di 1 v. di *acido solforico esente da azoto* e 30 v. di *acqua* Si agita, si centrifuga per 5 minuti, si decanta il liquido sopranatante e si lascia scolare il tubo capovolto su carta da filtro Si effettua la «Determinazione dell'azoto dopo mineralizzazione con acido solforico» (I, pag. 191) e si calcola il contenuto totale di proteine moltiplicando il risultato per 6,25. Il contenuto in proteine non deve essere inferiore a 100 g/l, né superiore a 180 g/l. Esso inoltre non deve essere inferiore al 90 per cento, né superiore al 110 per cento del contenuto indicato in etichetta.

Composizione in proteine Si effettua una «Elettroforesi su supporto solido» (I, pag. 100), utilizzando come supporto un adatto gel di acetato di cellulosa e come soluzione elettrolitica la *soluzione tampone pH 8,6 (1)* (barbitale)

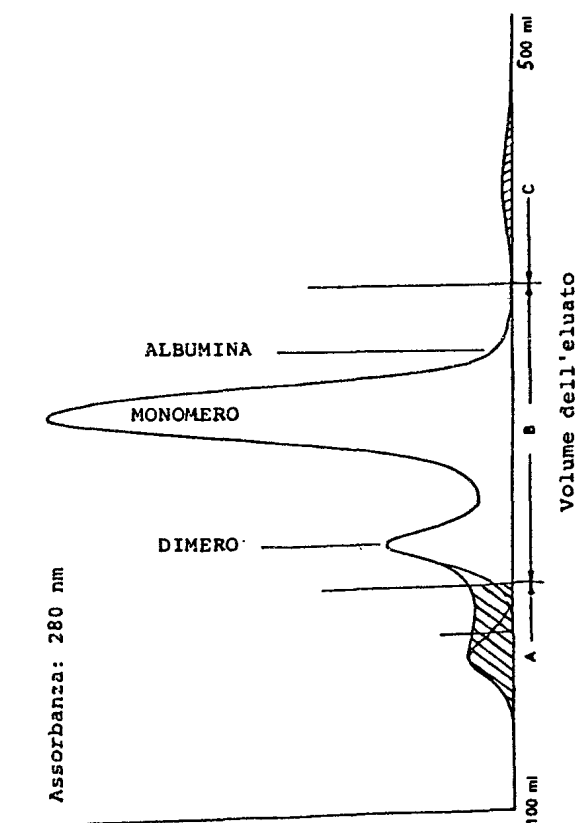
Soluzione del prodotto in esame (a). La preparazione in esame si diluisce in *sodio cloruro soluzione isotonica* fino ad una concentrazione proteica di 50 g/l

Soluzione di confronto (b) L'immunoglobulina umana per elettroforesi di riferimento, si ricostituisce e si diluisce in *sodio cloruro soluzione isotonica* fino ad una concentrazione proteica di 50 g/l

Procedimento. Si depositano, su ciascuna di 10 strisce del supporto, 2,5 µl della soluzione in esame *(a)*, in bande di 10 mm, oppure 0,25 µl per mm se le strisce utilizzate sono più strette. Si procede analogamente con la soluzione di confronto *(b)* Si applica un campo elettrico idoneo, tale che la banda dell'albumina del siero umano normale, in un elettroforegramma di confronto, migri di almeno 30 mm. Si trattano le strisce con *nero d'amido 10 B soluzione* per 5 minuti, e quindi con una miscela di 10 v. di *acido acetico* e 90 v. di *metanolo* per il tempo strettamente necessario ad ottenere la decolorazione del supporto. Si sviluppa la trasparenza del supporto con una miscela di 19 v. di *acido acetico* e 81 v. di *metanolo* e si misura l'assorbanza delle bande a 600 nm con uno strumento che a questa lunghezza d'onda dia una risposta lineare su un intervallo compreso almeno tra 0 e 3. Si effettua, su ciascuna striscia, la misurazione per 3 volte e si calcola la media di tutte le letture eseguite sulle 10 strisce. Negli elettroforegrammi, ottenuti con la soluzione in esame *(a)*, non deve essere presente più del 10 per cento delle proteine con mobilità diversa da quella della banda principale. Il saggio è valido solo se negli elettroforegrammi, ottenuti con la soluzione di confronto *(b)*, la proporzione di proteine contenute nella banda principale rientra nei limiti indicati nelle istruzioni che accompagnano la preparazione di riferimento.

Distribuzione della grandezza molecolare Si effettua una «Cromatografia per esclusione» (I, pag. 96), utilizzando un gel di *agarosio-poliacrilamide reticolato* Si prepara una colonna di gel avente una lunghezza di 1 m e un diametro di 25 mm. La preparazione in esame, ricostituita, si diluisce con *soluzione tampone pH 7,0,* fino ad una concentrazione proteica compresa tra 40 g/l e 50 g/l. Si depositano sulla colonna 2 ml della diluizione in esame e si procede alla eluizione a t.a. con *soluzione tampone pH 7,0,* ad un flusso di 20 ml all'ora (4 ml/cm²/h).

[1] Il saggio deve essere effettuato con sierimmuni specifici diretti contro le proteine plasmatiche di quelle specie di animali domestici usualmente utilizzati per la preparazione di prodotti di origine biologica nel Paese di provenienza del plasma.

Si raccoglie l'eluato in frazioni di 4 ml, misurando l'assorbanza di ciascuna frazione a 280 nm La somma delle superfici dei picchi corrispondenti al monomero e al dimero di IgG, all'albumina e ad altre proteine di grandezza molecolare simile (superficie *B*), deve corrispondere a non meno dell'85 per cento della superficie totale del cromatogramma. Le proteine, eluite prima del dimero di IgG (superficie *A*), non devono rappresentare più del 10 per cento della superficie totale; se la superficie A può essere divisa in 2 parti distinte, la parte corrispondente alle proteine di grandezza molecolare più elevata non deve rappresentare, al massimo, più del 5 per cento della superficie totale del cromatogramma; non più del 5 per cento della superficie totale del cromatogramma deve corrispondere alle proteine eluite dopo il monomero di IgG e l'albumina (superficie *C*) (v. figura).

Solubilità. La preparazione liofilizzata, ricostituita secondo le indicazioni dell'etichetta, si deve sciogliere completamente in 15 minuti a 20-25°C.

Perdita all'essiccamento. Non superiore al 2 per cento, determinata su 0,50 g della preparazione liofilizzata, non ricostituita, tenuta in essiccatore su *anidride fosforica* per 24 ore, ad una pressione non superiore a 3 Pa (0,02 Torr).

Sterilità. Deve soddisfare al «Controllo di sterilità»

Pirogeni. Deve soddisfare al «Saggio per la verifica dell'assenza di pirogeni», iniettando 1 ml della preparazione in esame per kg di peso del coniglio.

Tossicità anormale Deve soddisfare al «Saggio per la verifica dell'assenza di tossicità anormale nei sieri e vaccini per uso umano», iniettando 0,5 ml di soluzione per ciascun topo e 5 ml per ciascuna cavia.

CONSERVAZIONE

La preparazione fluida, contenuta in recipienti di vetro incolore, sigillati, deve essere conservata al riparo dalla luce e ad una temperatura di 5 ± 3°C. La preparazione liofilizzata, contenuta in recipienti di vetro incolore, sigillati sotto vuoto o in ambiente di gas inerte, deve essere conservata al riparo dalla luce e ad una temperatura non superiore a 25°C.

SCADENZA

Nelle condizioni prescritte di conservazione, il periodo di validità è di tre anni per la preparazione fluida e di cinque anni per la preparazione liofilizzata

ETICHETTE

L'etichetta del *contenitore* e dell'*imballaggio* deve indicare
- il nome della preparazione;
- il nome e l'indirizzo del produttore;
- il numero della partita o qualsiasi altro valido contrassegno;
- l'origine plasmatica o placentare della preparazione;
- nel caso della preparazione fluida, il volume contenuto nel recipiente e la concentrazione proteica espressa in g/l;
- nel caso della preparazione liofilizzata la quantità di proteine contenute nel recipiente;
- il nome e la quantità totale di qualsiasi conservante o stabilizzante aggiunto;
- la dose umana raccomandata, eccetto quando le informazioni in merito siano date nel foglio illustrativo annesso alla confezione;
- l'indicazione in caratteri ben evidenti che il prodotto deve essere usato solo per iniezioni intramuscolari;
- le consizioni di conservazione;
- la data di preparazione e di scadenza

L'etichetta sull'*imballaggio* delle preparazioni liofilizzate deve riportare inoltre:
- il nome o la composizione e la quantità del diluente da aggiungere;
- l'indicazione che il prodotto, una volta ricostituito, deve essere usato immediatamente.

ALLEGATO II

MODIFICHE A CAPITOLI E MONOGRAFIE DELLA IX EDIZIONE DELLA «FARMACOPEA UFFICIALE», PER ADEGUAMENTO AI TESTI DELLA FARMACOPEA EUROPEA

F U IX - Vol I

Pag 84 «SPETTROMETRIA DI RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE» È *aggiunto il* contrassegno Ⓔ

Pag 339 «INSULINA - Saggio Biologico Ⓔ» Il testo a pag 339 è così modificato:

«INSULINA

Saggio biologico

L'attività dell'insulina o di una sua preparazione viene valutata paragonando l'effetto ipoglicemizzante da essa prodotto con quello provocato da una preparazione di riferimento di insulina titolata in U.I (Standard Internazionale o *insulina di riferimento*).

Lo Standard Internazionale è un campione di insulina cristallina, altamente purificata; l'*insulina di riferimento* è titolata per confronto con lo Standard Internazionale

1) **Insulina preparazione iniettabile** Ⓔ

Preparazione della soluzione di riferimento. Una quantità esattamente pesata della preparazione di riferimento si scioglie in *sodio cloruro soluzione isotonica* acidificata con *acido cloridrico* ad opportuna concentrazione, fino a pH 2,5 e addizionata di una sostanza appropriata a concentrazione tale da impedire la crescita di muffe. La soluzione deve contenere 20 U.I. per ml. Essa deve essere conservata a temperatura fra 2°C e 10°C, evitando il congelamento, e usata entro 6 mesi.».

Pag 340. La prima riga è così sostituita «Il saggio si effettua mediante i procedimenti *A), B)* o *C)*.»

Riga 19, in luogo di «La preparazione da esaminare si diluisce con lo stesso solvente», leggasi: «La sostanza in esame si scioglie (o la preparazione da esaminare si diluisce) nello stesso solvente»

Riga 36, in luogo di «*B) Saggio per iniezione sottocutanea sul topo* », leggasi: «*B) Saggio per iniezione sottocutanea sul topo (1)* »

Pag. 341 Riga 3, in luogo di «Si preparano due diluizioni della preparazione in esame», leggasi: «preparano due diluizioni della soluzione della sostanza in esame (o della preparazione in esame)»

È aggiunto il seguente saggio

«*C) Saggio per iniezione sottocutanea sul topo (2)* Si utilizzano dei topi provenienti dallo stesso ceppo e dello stesso sesso non digiuni i cui pesi corporei siano tali che la differenza di peso fra il topo più pesante e il più leggero non sia superiore a 2 g. I topi vengono assegnati a caso a 4 gruppi uguali composti ciascuno da non meno di 10 animali.

Si preparano due diluizioni della soluzione della sostanza in esame (o della preparazione in esame) e due diluizioni della soluzione di riferimento, mediante *sodio cloruro soluzione isotonica* acidificata a pH 2,5 con *acido cloridrico 0,1 N*, contenente un idoneo trasportatore di proteine

Si preparino le diluizioni immediatamente prima dell'uso

Se il campione in esame è una sospensione, si aggiunge l'equivalente di 0,2 ml di *acido cloridrico 0,1 N* per ml, si agita e si lascia a riposo per 1 ora prima di preparare le diluizioni.

In un saggio preliminare si determinano le concentrazione opportune per la determinazione in dipendenza della sensibilità degli animali impiegati; approssimativamente si può provare con diluizioni doppie, di concentrazioni comprese fra 0,02 U.I e 0,10 U.I per ml

Si iniettano in ciascun topo, per via sottocutanea, 0,1 ml per 10 g del peso corporeo medio del gruppo della diluizione di riferimento o del campione in esame assegnata a ciascun gruppo, secondo la tabella. La seconda può essere somministrata nello stesso giorno dopo un intervallo di almeno 2 ore e 30 minuti fra la prima e la seconda iniezione.

Il prelievo per la determinazione del tasso glicemico verrà eseguito per puntura del plesso orbitale venoso di ciascun topo, per mezzo di tubi capillari da 0,025 ml o da 0,05 ml, esattamente 30 minuti (1) dopo ogni iniezione di insulina

L'attività della preparazione in esame si calcola con il metodo statistico abituale della titolazione per doppia prova crociata.»

Pag 366 «AGENTI ESTRANEI NEI VACCINI AVIARI DA VIRUS VIVI» Ai saggi seguenti SAGGIO PER I VIRUS ESTRANEI SU UOVA EMBRIONATE, SAGGIO PER IL VIRUS DELL'ENCEFALOMIELITE AVIARIA, SAGGIO PER IL VIRUS DELLA LEUCOSI, SAGGIO PER I VIRUS ESTRANEI SU COLTURE CELLULARI, SAGGIO DEGLI AGENTI ESTRANEI SU PULCINO, SAGGIO PER I MICOPLASMI (pag. 366-371), è aggiunto il contrassegno Ⓔ.

Pag 424 «STERILIZZAZIONE» Ai paragrafi PRODOTTI E PREPARAZIONI (pag. 424) e INDICATORI BIOLOGICI PER IL CONTROLLO DEI PROCESSI DI STERILIZZAZIONE (pag. 429), è aggiunto il contrassegno Ⓔ.

«(1) L intervallo di tempo può dipendere dal ceppo utilizzato; è tuttavia importante che per un dato saggio sia scrupolosamente osservato, per ciascun animale, un intervallo di tempo identico e definito».

Pag 447. «CONTENITORI DI PLASTICA PER USO FARMACEUTICO» È aggiunto il contrassegno Ⓔ

Pag. 456 «POLIETILENE ALTA DENSITÀ PER CONTENITORI PER PREPARAZIONI INIETTABILI». È aggiunto il contrassegno Ⓔ.

Dopo il titolo è aggiunto il periodo seguente

«Il polietilene alta densità, che corrisponde a requisiti di seguito illustrati, è idoneo alla preparazione dei contenitori per preparazioni iniettabili e delle chiusure.».

Pag. 461. «POLIETILENE BASSA DENSITÀ PER CONTENITORI PER PREPARAZIONI INIETTABILI E OFTALMICHE» È aggiunto il contrassegno Ⓔ

Pag 462. Al saggio **Sostanze solubili in esano**, riga 3, in luogo di «si scalda a ricadere per 2 ore», leggasi: «si scalda a b.m a 75°C a ricadere per 2 ore».

Pag 463 Al *Procedimento*, riga 7, in luogo di «si secca a 120°C », leggasi: «secca a 120°C, fino alla comparsa delle macchie nel cromatogramma ottenuto con la soluzione di confronto *(b)* ».

Pag. 463. «POLIPROPILENE PER CONTENITORI PER PREPARAZIONI INIETTABILI». È aggiunto il contrassegno Ⓔ

Le righe 4-6, sono sostituite dalle seguenti

«Il polipropilene è un omopolimero del propilene o un copolimero del propilene addizionato del 20 per cento al massimo di etilene o una miscela di propilene addizionato del 20 per cento al massimo di polietilene.»

Pag 464 Al paragrafo *CARATTERI*, riga 2, è eliminato «incolore»

Pag. 465 Dopo la riga 3, è aggiunta la frase seguente: «I copolimeri e le miscele mostrano un ulteriore massimo di assorbimento a 720 cm^{-1} circa (14 µm).».

Il saggio **Aspetto della soluzione S_2** è così nodificato

«**Aspetto della soluzione S_2** La soluzione non deve essere più opalescente della sospensione di confronto II (pag. 33) ».

Pag 466. Al saggio **Sostanze solubili in esano**, riga 3, in luogo di «all'ebollizione», leggasi «a b m. a 75°C»

Pag 467 Il saggio **Ceneri solforiche** è così modificato

«**Ceneri solforiche** Non superiori allo 0,2 per cen o, determinate su 5 g ».

Pag 515 «CONSERVAZIONE» È aggiunto il contrassegno Ⓔ

Pag 850 «TERRENI DI COLTURA» Ai terreni seguenti: *Terreno liquido A, Terreno agarizzato B, Terreno agarizzato C, Terreno liquido D, Terreno di arricchimento E Terreno agarizzato F, Terreno liquido G, Terreno agarizzato H, Terreno liquido I, Terreno agarizzato J, Terreno agarizzato L, Terreno agarizzato M, Terreno agarizzato N, Terreno agarizzato O, Terreno liquido, Terreno solido, Brodo di infusione di cuore di bue, Vitamine essenziali, Ionagar* (pag. 855-862), è aggiunto il contrassegno Ⓔ.

F U IX - Vol II

Pag. 69. «ALBUMINA UMANA SOLUZIONE» È aggiunto il sinonimo «Albumini humani solutio Ⓔ ».

Il secondo e il terzo capoverso sono così modificati

«Il plasma, il siero o la placente provengono da donatori sani, i quali sulla base dell'indagine anamnestica e di esami clinici e sierologici, siano risultati esenti da agenti infettanti trasmissibili mediante la trasfusione del sangue o di suoi derivati (1).».

A fondo pagina è aggiunta la nota seguente

«(1) Oltre a quelli già previsti dalla legge gli esami e i saggi da effettuare sui donatori sono stabiliti dal Ministero della Sanità e dall'Istituto Superiore di Sanità. In particolare, devono essere eseguite la ricerca dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B e la ricerca di anticorpi anti-HIV (virus dell'immunodeficienza umana acquisita). In entrambi i casi devono essere utilizzate le tecniche più sensibili disponibili, ufficialmente riconosciute e i risulti devono dimostrare l'assenza dell'antigene di superficie del virus B e quella di anticorpi anti-HIV in ogni singola donazione.».

Pag 70 Al paragrafo *IDENTIFICAZIONE*, reazione *A)*, il testo è così modificato

«*A)* Precipitata con una gamma appropriata di sierimmuni specie-specifici (1) deve contenere solo proteine di origine umana e dare risultato negativo con i sierimmuni specifici per le proteine plasmatiche di altre specie.».

Pag 91. «ALLUMINIO SOLFATO» Il saggio **Aspetto della soluzione** è così modificato:

«**Aspetto della soluzione** La soluzione S deve essere incolore (procedimento 2, I, pag 34) e non più intensamente opalescente della sospensione di confronto III (I, pag. 33) ».

Pag 92. Al saggio **pH** l'ultima frase è così modificata «Il pH della soluzione deve essere compreso tra 2,5 e 4,0 ».

Al paragrafo *DETERMINAZIONE QUANTITATIVA*, il testo è così modificato:

«0,500 g circa, esattamente pesati, si sciolgono in 20 ml di *acqua* Si effettua la determinazione complessometrica dell'alluminio (I, pag. 177)

1 ml di *sodio edetato 0,1 M* corrisponde a 17,11 mg di alluminio solfato [$Al_2(SO_4)_3$].».

Al paragrafo *CONSERVAZIONE* il testo è così modificato

«In recipienti ermeticamente chiusi»

Pag. 344 «CARBONE ATTIVO» È aggiunto il sinonimo «Carbo activatus ®.».

Pag. 345 Al saggio **Sostanze solubili negli acidi,** righe 2-3, in luogo di: «Si filtra a caldo attraverso setto poroso (40) di vetro», leggasi: «Si filtra a caldo attraverso setto poroso (10) di vetro».

Pag. 348. Al paragrafo *CONSERVAZIONE* il testo è così modificato:

«In recipienti ermeticamente chiusi»

Pag. 401 «CEROTTI». Sono aggiunti i sinonimi «Emplastra adhaesiva ® ; sparadrappi.».

Pag. 402. Al saggio **Adesività,** riga 16, in luogo di «della superficie,», leggasi: «della superficie (1),».

A fondo pagina è aggiunta la nota seguente

«(1) Ved. Raccomandazione ISO 468 (Rugosità di superficie)»

Pag. 405 Al *Saggio di resistenza allo scorrimento,* riga 14, in luogo di «con un rullo», leggasi: «con il rullo».

Ultima riga, in lugo di «non deve slittare più di 25 mm», leggasi «non deve slittare più di 2,5 mm».

Pag 406. Riga 1, in luogo di «*B) Saggio di resistenza al distacco a 180° C.*», leggasi: «*B) Saggio di resistenza al distacco a 180°*»

Riga 15, in luogo di: «con un rullo,», leggasi: «con il rullo,»

Le righe 25-28 sono così modificate: «Il saggio è valido solo se ciascuna delle misure individuali cade tra il 15 per cento e l'85 per cento del fondo scala totale dell'apparecchio di misura. La forza media richiesta per staccare il cerotto non deve essere inferiore a 1 N (100 g) per cm di larghezza.».

Pag. 407. Al saggio **Impermeabilità all'acqua,** riga 10, in luogo di: «Il saggio si effettua su campioni del cerotto», leggasi: «Il saggio si effettua su 6 campioni del cerotto».

Al saggio **Permeabilità al vapore dell'acqua,** il primo capoverso del paragrafo **Apparecchiatura** è sostituito dal seguente: «Consiste in una scatola di materiale idoneo, non ossidabile, impermeabile all'acqua ed al vapore d'acqua, lunga circa 95 mm, larga 25 mm e profonda 20 mm (misura esterne), pesante a vuoto non più di 60 g e con un'apertura rettangolare di 80 mm per 10 mm, alla sommità.»

Pag 408 Al paragrafo *CONSERVAZIONE,* il testo è sostituito dal seguente

«In confezioni ben chiuse, al riparo dalla luce, ad una temperatura non superiore a 25°C».

Pag 720 «FATTORE VIII DI COAGULAZIONE DEL SANGUE UMANO LIOFILIZZATO». È aggiunto il sinonimo: «Factor VIII coagulationis sanguinis humani cryodesiccatus ®.».

I primi due capoversi sono sostituiti dai seguenti

Il fattore VIII di coagulazione del sangue umano liofilizzato viene preparato per frazionamento del plasma, proveniente da più di 10 donatori sani che, sulla base dell'indagine anamnestica e di esami clinici e sierologici, siano risultati esenti da agenti infettanti, trasmissibili mediante la trasfusione del sangue o di suoi derivati (1)

Nel corso della preparazione il prodotto viene sottoposto a procedimenti atti a ridurre il rischio di diffusione dell'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana acquisita). L'efficacia di detti procedimenti deve suffragata da prove di laboratorio che dimostrino l'inattivazione del virus nelle condizioni adottate.

Dopo la preparazione, la frazione contenente il fattore VIII, solubilizzata in un liquido adatto, è ripartita nei contenitori finali e immediatamente congelata.

È quindi liofilizzata e i contenitori vengono chiusi sotto vuoto o sotto azoto, in modo da evitare ogni contaminazione microbica. Non devono essere aggiunte sostanze antimicrobiche. Tuttavia può essere aggiunto un agente antivirale, a condizione che sia stato dimostrato che, alla concentrazione utilizzata, esso non determina alcuna alterazione del prodotto finale e non provoca reazioni indesiderabili nell'uomo. Alla preparazione può essere aggiunta eparina.

La preparazione, ricostituita secondo le indicazioni riportate in etichetta, deve avere un'attività non inferiore a 20 U.I. per ml e a 1,0 U.I per mg di proteine totali.».

A fondo pagina è inserita la nota seguente

(1) «Oltre a quelli già previsti dalla legge gli esami e i saggi da effettuare sui donatori sono stabiliti dal Ministero della Sanità e dall'Istituto Superiore di Sanità. In particolare, devono essere eseguite la ricerca dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B e alla ricerca di anticorpi anti-HIV (virus dell'immunodeficienza umana acquisita). In entrambi i casi devono essere utilizzate le tecniche più sensibili disponibili, ufficialmente riconosciute e i risultati devono dimostrare l'assenza dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B e quella di anticorpi anti-HIV in ogni singola donazione.».

Pag. 749 «FENOLSOLFONFTALEINA» Al sinonimo «Rosso fenolo», è anteposto: «Phenolsulfonphthaleinum ®;»

Pag 960 «KANAMICINA MONOSOLFATO» Prima del paragrafo *CARATTERI* è aggiunto il paragrafo seguente:

«**Titolo** L'attività non deve essere inferiore a 750 U I per mg, calcolata sulla sostanza essiccata»

Pag 962. Al paragrafo *DETERMINAZIONE QUANTITATIVA*, il testo è così modificato:

«**Metodo microbiologico** Si procede come descritto a I, pag 314 per il monosolfato di kanamicina. L'attività determinata non deve essere inferiore a 750 U.I. per mg, calcolata sulla sostanza essiccata.»

Pag. 963 «KANAMICINA SOLFATO ACIDO» L'ultima frase è eliminata

Pag 964 Prima del paragrafo *CARATTERI* è aggiunto il paragrafo seguente

«**Titolo** L'attività non deve essere inferiore a 670 U I per mg, calcolata sulla sostanza essiccata.»

Pag 965 Al paragrafo *DETERMINAZIONE QUANTITATIVA*, il testo è così modificato:

«**Metodo microbiologico.** Si procede vcome descrittto a I, pag 314 per il solfato acido di kanamicina, utilizzando *kanamicina monosolfato di riferimento*, come confronto L'attività determinata non deve essere inferiore a 670 U.I. per mg, calcolata sulla sostanza essiccata.».

Pag 1164 «NORETISTERONE» È aggiunto il sinonimo «Norethisteronum Ⓔ »

Pag. 1233 «PARAFFINA LIQUIDA» Al sinonimo «Olio di vaselina », è anteposto: «Paraffinum liquidum Ⓔ;».

Pag 1236. «PARAFFINA LIQUIDA LEGGERA». Al sinonimo: «Olio di vaselina leggero », è anteposto: «Paraffinum perliquidum Ⓔ;».

Pag. 1296 «POLIMIXINA B SOLFATO». Prima del paragrafo *CARATTERI* è aggiunto il paragrafo seguente:

«**Titolo** L'attività non deve essere inferiore a 6500 U I per mg, calcolata sulla sostanza essiccata.».

Pag 1298 Al paragrafo *DETERMINAZIONE QUANTITATIVA il testo e così modificato:*

«**Metodo microbiologico** Si procede come descritto a I, pag 314, per il solfato di polimixina B L'attività determinata non deve essere inferiore a 6500 U.I. per mg, calcolata sulla sostanza essiccata.»

Pag 1342 «PROBENECID» È aggiunto il sinonimo «Probenecidum Ⓔ»

Pag 1344 Il paragrafo *CONSERVAZIONE* è eliminato

Pag 1350. «PROCLORPERAZINA MALEATO» È aggiunto il sinonimo «Prochlorperazini maleas Ⓔ»

Al paragrafo *IDENTIFICAZIONE*, il testo in corsivo, è così modificato: «*La reazione di identificazione B) può non essere effettuata, quando vengono effettuate le reazioni di identificazione A), C) e D). La reazione di identificazione A) può non essere effettuata, quando vengono effettuate le reazioni di identificazione B), C) e D).*»

Pag. 1351. La reazione di identificazione *D*) è così modificata «*D*) 0,2 g si triturano con 1 ml di *sodio idrossido soluzione concentrata* e 3 ml di *acqua*. La miscela si agita con 3 porzioni successive, di 5 ml ciascuna di *etere*. A 0,1 ml dello strato acquoso si aggiunge una soluzione di 10 mg di *resorcina* in 3 ml di *acido solforico* e si scalda a b m. per 15 minuti: non si sviluppa alcuna colorazione. Al resto dello strato acquoso si aggiungono 2 ml di *bromo soluzione*, si scalda a b.m. per 15 minuti, quindi si porta all'ebollizione e si raffredda. A 0,1 ml di questa soluzione si aggiunge una soluzione di 10 mg di *resorcina* in 3 ml di *acido solforico* e si scalda a b.m. per 15 minuti: si sviluppa una colorazione azzurra.».

La reazione di identificazione *E*) è eliminata.

Pag. 1369. «PROTEINE PLASMATICHE UMANE SOLUZIONE STABILE» Al nome latino, in luogo di: «**proteinarum**», leggasi: «**proteinorum**»

È aggiunto il sinonimo: «Proteinorum plasmatis humani solutio Ⓔ.».

Al primo capoverso, righe 3-4, in luogo di «contenente albumina e globuline stabilizzate in modo tale da rimanere insolubili dopo riscaldamento», leggasi: «contenente albumina e globuline stabilizzate in modo tale da rimanere solubili dopo riscaldamento,».

Il secondo e il terzo capoverso sono così modificati: «Il plasma o il siero provengono da donatori sani, i quali, sulla base dell'indagine anamnestica e di esami clinici e sierologici, siano risultati esenti da agenti infettanti, trasmissibili mediante la trasfusione del sangue o di suoi derivati ([1]).».

A fondo pagina è inserita la nota seguente

([1]). «Oltre a quelli già previsti dalla legge gli esami e i saggi da effettuare sui donatori sono stabiliti dal Ministero della Sanità e dall'Istituto Superiore di Sanità. In particolare, devono essere eseguite la ricerca dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B e la ricerca di anticorpi anti-HIV (virus dell'immunodeficienza umana acquisita). In entrambi i casi devono essere utilizzate le tecniche più sensibili disponibili, ufficialmente riconosciute e i risultati devono dimostrare l'assenza dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B e quella di anticorpi anti-HIV in ogni singola donazione.».

Pag 1370. Al paragrafo *IDENTIFICAZIONE*, reazione *A)*, il testo è così modificato:

«*A)* Le reazioni di precipitazione con appropriati sierimmuni specie-specifici ([1]) devono dimostrare che la soluzione contiene solo proteine plasmatiche di origine umana e devono dare risultati negativi con i sierimmuni specifici per le proteine plasmatiche di altre specie ».

Pag. 1372. Al saggio **Polimeri e aggregati**, riga 2, in luogo di: «*destrano reticolato.*», leggasi: «*destrano reticolato per cromatografia (1)* ».

Pag. 1483. «SODIO CALCIO EDETATO» È aggiunto il sinonimo «Natrii calcii edetas Ⓔ »

La formula di struttura, il nome chimico, la formula bruta e la massa molecolare relativa sono così modificati:

NaOOC—CH2 CH2—CH2 CH2—COONa
N H2C Ca N CH2 • x H2O
C—O O—C
O O

Sale bisodico di [(etilendinitrilo) tetracetato] calcico (2-)

$C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8\ xH_2O$ Mr = 374,3 (anidro)

Pag. 1485 Al saggio **Sodio edetato,** riga 4, in luogo di «non si devono impiegare più di 1,5 mg di *magnesio cloruro 0,1 M.*», leggasi: «non si devono impiegare più di 1,5 ml di *magnesio cloruro 0,1 M.*»

Pag. 1497 «SODIO EDETATO» È aggiunto il sinonimo «Natrii edetas Ⓔ.»

Il nome chimico è così modificato «Sale bisodico biidrato dell'acido (etilendinitrilo) tetracetico».

Pag 1498. Al saggio **Metalli pesanti**, il testo è così modificato «1,0 g deve soddisfare al «Saggio limite D per i metalli pesanti» (20 p p m.). Come soluzione campione si impiegano 2 ml di *soluzione di piombo (Pb) a 10 p p.m.*».

Pag. 1653 «TETRACICLINA» È aggiunto il sinonimo «Tetracyclinum Ⓔ.»

In luogo di «$C_{24}H_{22}N_2O_2$», leggasi «$C_{24}H_{22}N_2O_8$»

Prima del paragrafo *CARATTERI* è aggiunto il paragrafo seguente

«**Titolo** L'attività non deve essere inferiore a 1000 U I per mg, calcolata sulla sostanza essiccata.»

Pag 1654 Al saggio **Assorbanza**, l'ultima frase è così modificata «Il valore di A (1%, 1 cm), misurato a 380 nm, dopo 6 minuti dall'aggiunta della soluzione alcalina e riferito alla sostanza essiccata, deve essere compreso tra 390 e 420.».

Pag 1655 Al saggio **Sostanze analoghe** - *Soluzione del prodotto in esame (b)*, in luogo di: «2,0 ml della soluzione in esame *(a)*», leggasi: «2,5 ml della soluzione in esame *(a)*».

Pag 1656 Al paragrafo *DETERMINAZIONE QUANTITATIVA* il testo e così modificato:

«**Metodo microbiologico.** Si scioglie il campione in *acido cloridrico 0,01 N* e si procede come descritto a I, pag. 314 per la tetraciclina, utilizzando *tetraciclina cloridrato di riferimento* come confronto. L'attività determinata non deve essere inferiore a 1000 U.I. per mg, calcolata sulla sostanza essiccata.».

Pag. 1741. «VACCINO BCG LIOFILIZZATO» Al saggio **Reattività dermica eccessiva,** righe 1-2, in luogo di: «A ciascuna di 4 cavie sane, bianche o di colore chiaro, di peso non inferiore a 350 g», leggasi: «A ciascuna di 4 cavie sane, bianche o di colore chiaro, di peso non inferiore a 250 g».

Pag 1756 «VACCINO MENINGOCCICO». È agginto il sinonimo «Vaccinum meningitidis cerebrospinalis Ⓔ »

Pag. 1779. «VACCINO RABICO DA CELLULE» Al sinonimo «Vaccino rabiso per uso umano preparato su colture cellulari.», è anteposto: «Vaccinum rabiei ex cellulis ad usum humanum Ⓔ;»

Al primo capoverso, riga 3, in luogo di: «colture cellulari appropriate e approvate,», leggasi: «colture cellulari appropriate e approvate dalll'Istituto Superiore di Sanità,»

Pag. 1860 «RETINOLO ESTERI SOLUZIONE CONCENTRATA» Al sinonimo «Concentrato di vitamina A sintetica-forma oleosa », è anteposto «Vitaminum A densatum oleosum Ⓔ;».

Pag 1864 «RETINOLO ESTERI DISPERSIONE IDROMISCIBILE» Al sinonimo «Concentrato di vitamina A sintetica-forma idrodispersibile.», è anteposto «Vitaminum A in aqua dispergibile Ⓔ;».

Pag. 1866. «RETINOLO ESTERI GRANULARE» Ai sinonimo: «Concentrato di vitamina A sintetica-polvere secca.», è anteposto: «Vitamini A pulvis Ⓔ;».

ALLEGATO III

ULTERIORI MODIFICHE E CORREZIONI AI TESTI DEL I VOLUME E DEL II VOLUME DELLA IX EDIZIONE DELLA «FARMACOPEA UFFICIALE»

F U IX - Vol I

Pag 279 «CONTROLLO DI STERILITÀ» A fondo pagina, dopo la nota (1), è inserita la nota seguente:

«(2) Per l esame degli antibiotici si uti izzano microrganismi di un ceppo sensibile all antibiotico in esame (pag. 328).».

Pag 300 «CONTAMINAZIONE MICROBICA DEI PRODOTTI NON OBBLIGA TORIAMENTE STERILI». A fondo pagina, è aggiunta la nota seguente:

«*Nota* I terreni di coltura da impiegare, sono descritti alle pagine 854-860.»

Pag. 304. In calce alla tabella è aggiunto il capoverso seguente «Se nella prima colonna il numero di provette che mostrano crescita microbica è 2 o meno, il numero più probabile di microrganismi per g o per ml è inferiore a 100.»

Pag 305 La righe 12-14 sono eliminate

Pag 431. «SOLUZIONI PERFUSIONALI PER DIALISI ANTICOAGULANTI » Al quinto capoverso è aggiunta la frase seguente: «L'eventuale aggiunta di sostanze per la correzione del pH (ad es. *acido cloridrico*) deve essere indicata in etichetta.».

Al settimo capoverso è aggiunta la frase seguente: «In alcuni casi i valori riportati per alcuni ioni (ad es Na^+ e Cl^-) possono tenere conto delle eventuali aggiunte di antiossidanti (ad es *sodio bisolfito* per Na^+) e di correttori di pH (ad es. *acido cloridrico* per Cl^-) ».

Pag 494 Al paragrafo **Saggi chimici,** le righe 1-5 sono sostituite dalle seguenti

«Il materiale plastico con cui sono fabbricati gli apparati tubolari deve essere sottoposto ai controlli chimici indicati nel capitolo «Contenitori di plastica per soluzioni perfusionali» (pag 451) e deve corrispondere alle stesse specificazioni. I controlli sono eseguiti sull'eluato così preparato:».

Pag 521 «REATTIVI». Al reattivo **Potassio tetraidomercurato soluzione** (pag 669), sono aggiunti i sinonimi seguenti: «(Potassio iodomercurato soluzione; reattivo di Mayer).».

Al reattivo **Potassio tetraidomercurato soluzione alcalina** (pag. 669), sono aggiunti i sinonimi seguenti: «(Potassio iodomercurato soluzione alcalina; reattivo di Nessler).».

Pag 774 «SOLUZIONI TAMPONE» La **Soluzione tampone pH 5,9** (in acetone) (pag 746), è eliminata.

Alla **Soluzione tampone pH 6,0** (acetato) (pag 746), il testo è così modificato:

«**Soluzione tampone pH 6,0** (acetato) 100 g di *ammonio acetato* si sciolgono in 300 ml di *acqua* e si aggiungono 4,1 ml di *acido acetico glaciale;* si aggiusta il pH, se necessario, con *ammoniaca* o con *acido acetico* e si porta al volume di 500,0 ml con *acqua*.».

Pag 799. «TABELLA N 5 » Sono aggiunte le voci

«15) Preparazioni farmaceutiche contenenti zipeprolo
16) Preparazioni farmaceutiche contenenti isoxicam
17) Preparazioni farmaceutiche contenenti etretinato »

Pag 802. «TABELLA N 7» Nella *Tabella I,* al punto *a*) (pag 802), è aggiunta la sostanza:
«Alfentanil».

Al punto *c*) (pag 805), sono aggiunte le sostanze
«DOB: 2,5-dimetossi-4-bromo amfetamina
«MDA: 3,4-metilendiossiamfetamina.».

Nella *Tabella VI* sono aggiunte le sostanze

«Alazepam	Etifoina
Aloazolam	Fludiazepam
Alprazolam	Ketazolam
Clotiazepam	Loprazolam
Clossazolam	Nimetazepam
Estazolam	Tetrazepam».
Etil loflazepato	

Pag. 810 «TABELLA N 8». In luogo di «Amossicillina sodica» (pag 812), leggasi: «Amossicillina sodica (come amossicillina).».

In luogo di: «Amossicillina triidrato» (pag 812), leggasi «Amossicillina triidrato (come amossicillina) »

La voce Buprenorfina (pag 813), è così modificata:

«Buprenorfina	s l	0,0002-0,0004	0,0012	0,0004	0,0016
	i m o e v	0,0003-0,0006	0,0012	0,0006	0,0024»

F U IX - Vol II

Pag 833 «GELATINA». Il testo del saggio **Contaminazione microbica**, è così modificato: «Deve soddisfare al "Controllo della contaminazione microbica di prodotti non obbligatoriamente sterili" (I, pag 300). La conta totale dei batteri aerobi vivi, effettuata con il "Metodo della conta in piastra", non deve superare 10^3 u.f.c. per g. Le ricerche di *E. coli* e di *Salmonella*, effettuate, rispettivamente, su 1 g e 10 g di prodotto, devono risultare negative.».

Pag 855. «GOMMA ADRAGANTE». Al saggio **Contaminazione microbica,** righe 5-6, in luogo di: «La ricerca di *E coli* e di *Salmonella,* effettuata su 1 g di prodotto, deve risultare negativa.», leggasi: «Le

ricerche di *E coli* e di *Salmonella*, effettuate, rispettivamente, su 1 g e 10 g di prodotto, devono risultare negative.»

Pag 911. «INSULINA PREPARAZIONE INIETTABILE» Le righe 1-4 sono così modificate:

«È una soluzione sterile e isotonica di insulina.

Può essere preparata a partire da insulina, avente un titolo di almeno 26 U.I. per mg, calcolato sulla sostanza essiccata, disciolta»

Pag. 912. Al paragrafo *DETERMINAZIONE QUANTITATIVA*, la prima frase è coosi modificata:

«L'attività viene valutata con dosaggio biologico (I, pag 339 e All II).».

Pag. 913. «INSULINA ISOFANO SOSPENSIONE INIETTABILE» Le righe 1-6 sono così modificate:

«È una sospensione sterile, tamponata, di insulina, sotto forma di complesso ottenuto per aggiunta di una protamina appropriata.

Può essere preparata a partire da insulina, avente un titolo di almeno 26 U.I. per mg, calcolato sulla sostanza essiccata, che viene aggiunta alla protamina solfato in quantità tale che l'eccesso di insulina o di protamina nella soluzione disperdente sia il minore possibile;».

Pag 915 Al paragrafo *DETERMINAZIONE QUANTITATIVA*, la prima frase è cosi modificata:

«L'attività viene valutata con dosaggio biologico (I, pag 339 e All II)»

Pag 916. «INSULINA PROTAMINA ZINCO SOSPENSIONE INIETTABILE» Al secondo capoverso le prime due frasi sono così modificate:

«Può essere preparata a partire da una soluzione sterile di insulina, avente un titolo di almeno 26 U.I. per mg, calcolato sulla sostanza essiccata. La soluzione è titolata (I, pag. 339 e All II) e la sua attività aggiustata in maniera che, dopo diluizione con altri componenti, in forma sterile, contenga le U.I. per ml richieste.».

Pag 918. Al paragrafo *DETERMINAZIONE QUANTITATIVA* la prima frase è cosi modificata:

«L'attività viene valutata con dosaggio biologico (I, pag 339 e All II)»

Pag 919 «IUNSULINA ZINCO AMORFA SOSPENSIONE INIETTABILE» Le prime due frasi sono così modificate:

«È una sospensione acquosa sterile e tamponata di insulina, in forma di complesso ottenuto per aggiunta di *zinco cloruro.*

Può essere preparata da una soluzione sterile di insulina, avente un titolo di almeno 26 U.I. per mg, calcolato sulla sostanza essiccata.».

Pag 921. Al paragrafo *DETERMINAZIONE QUANTITATIVA* la prima frase così modificata:

«L'attività viene valutata con dosaggio biologico (I, pag 339 e All II) »

Pag 923 «INSULINA ZINCO CRISTALLINA SOSPENSIONE INIETTABILE» Le prime due frasi sono così modificate:

«È una sospensione acquosa sterile e tamponata di insulina in forma di complesso ottenuto per aggiunta di *zinco cloruro*

Può essere preparata sciogliendo in *acido cloridrico 0,02N* insulina, avente un titolo di almeno 26 U I. per mg, calcolato sulla sostanza essiccata».

Pag 926. Al paragrafo *DETERMINAZIONE QUANTITATIVA*, la prima frase è così modificata:

«L'attività viene valutata con dosaggio biologico (I, pag 339 e All II)

Pag 1034 «MEDROSSIPROGESTERONE ACETATO» Al *Procedimento*, righe 3-4, in luogo di: «legato chimicamente con un idrocarburo stabile all'idrolisi (C_{18});», leggasi: «legato chimicamente in maniera stabile all'idrolisi con un idrocarburo (C_{18});».

Alle righe 19-21, il testo è così modificato «singolo picco «i» deve mostrare $a_i > 0,5a_r$; la somma di tutti i picchi non deve essere superiore a 1,0 a_r.».

Pag 1227 «PANCREATINA» Al saggio **Contaminazione microbica,** righe 4-5, in luogo di: «Le ricerche di *E coli* e di *Salmonella*, effettuate su 1 g di prodotto, devono risultare negative.», leggasi: «Le ricerche di *E. coli* e di *Salmonella*, effettuate, rispettivamente, su 1 g e 10 g di prodotto, devono risultare negative.».

Pag 1245. «PENTAMIDINA ISETIONATO» Al saggio **Sostanze analoghe,** la *Soluzione di confronto (b)*, è così modificata

«*Soluzione di confronto (b)* 5 ml della soluzione precedente si diluiscono a 100 ml con *metanolo* e 10 ml di questa soluzione si diluiscono a 100 ml con lo stesso solvente.»

Pag 1246 Al paragrafo *DETERMINAZIONE QUANTITATIVA*, righe 3-4, in luogo di: «*acido solforico 0,05 N esente da azoto.*», leggasi: «*acido solforico 0,05 N.*».

Pag. 1306. «POLIVINILPIRROLIDONE» Al saggio **Aldeidi,** riga 1, in luogo di: «In un pallone smerigliato si introducono 100 g di sostanza», leggasi: «In un pallone con tappo a smeriglio si introducono 10,0 g di sostanza»

Pag. 1708. «TRIETANOLAMINA» Al paragrafo *IDENTIFICAZIONE*, reazione *A*), riga 3, in luogo di: «con *iodio soluzione*», leggasi: «con *iodio-iodurata soluzione*».

Pag 1709 Al saggio **Sostanze analoghe,** al *Procedimento*, riga 9, in luogo di «soluzione di confronto *(b)*,», leggasi: «soluzione in esame *(a)*,».

ERRATA-CORRIGE

F U IX - Vol I

Pag. LII, riga 1 della nota (1) a fondo pagina, in luogo di «dei Paesi», leggasi: «dei Pesi»

Pag 53, righe 13 e 15, in luogo di «kilogrammo», leggasi «chilogrammo».

Pag. 55, righe 29-30, in luogo di «massa volumica o del liquido espressa in kilogrammi», leggasi: «massa volumica ρ del liquido espressa in chilogrammi».

Pag 84, riga 27, in luogo di «di ri-», leggasi «di»

pag 85, riga 19, in luogo di «*diclorobenzene (o)*», leggasi «*diclorobenzene*»

Pag 86, riga 5, in luogo di «5 p p m ;», leggasi «δ 5 p p m ;»

Pag. 163, riga 24, in luogo di: «alcool polivinilico,», leggasi «*alcool polivinilico,*»; riga 25, in luogo di: «dicloroetano (1,2)», leggasi «*dicloroetano (1,2)* ».

Pag. 310, riga 22, in luogo di: «pH di 6-7,5,», leggasi «pH di 6,5-7,5»; riga 32, in luogo di: «Iimite», leggasi «limite».

Pag. 311, riga 7, in luogo di «U E /kg», leggasi: «U E /kg/ora»; ultima riga in luogo di: «un fattore 2 della sensibilità dichiarata, questa non è confermata», leggasi: «un fattore 2 dalla sensibilità dichiarata, questa è confermata».

Pag 312, riga 14, in luogo di «180°Ç », leggasi «180° »

Pag. 314, riga 17, in luogo di «il pH è stato aggiustato a 6-7,5», leggasi: «il pH è stato aggiustato a 6,5-7,5».

Pag 353, riga 8, in luogo di «12,0 ml», leggasi «0,12 ml»

Pag 368, in luogo di «**SAGGI PER I VIRUS ESTRANEI SU COLTURE CELLULARI**», leggasi: «**SAGGIO PER I VIRUS ESTRANEI SU COLTURE CELLULARI**»

Pag 370, riga 16, in luogo di «in Appendice (pag 850)», leggasi «alle pagg. 860-862».

Pag 436, riga 12, in luogo di «quelli del tipo I o II», leggasi «quelli del tipo I».

Pag 443, riga 4, in luogo di «*sodio idrossido diluito*», leggasi «*sodio idrossido soluzione diluita*».

Pag. 466, al saggio **Additivi,** riga 2, in luogo di «*gel di silice G* », leggasi: «*gel di silice* GF_{254} »

Pag. 476, riga 3, in luogo di: «pressione atmosferica del serbatoio)», leggasi: «pressione atmosferica)».

Pag 477, riga 10, in luogo di «*soluzione tampone* B_I», leggasi «*soluzione tampone* C_I»

Pag 486, riga 27, in luogo di: «50,0 g», leggasi: «50,0 mg»; riga 32, in luogo di: «rossastra.», leggasi: «giallo-rossastra »

Pag. 493, penultima riga, in luogo di «i deflusso», leggasi «il deflusso»

Pag 554, riga 14, in luogo di «100 ml», leggasi «1000 ml»

Pag 578, riga 26, in luogo di «1000,0 ml», leggasi «100,0 ml»

Pag 583, riga 2, in luogo di «$C_3H_8CINO_2S\ H_2O$», leggasi «$C_3H_8ClNO_2S\ H_2O$»

Pag. 586, riga 1, in luogo di «(2-idrossietil-trimetilammonio) », leggasi: «[(2-idrossimetil) trimetilammonio cloruro].»

Pag 589, riga 5, dopo «(1,2-diclorobenzene)», leggasi «$C_6H_4Cl_2$ (Mr 147,0).».

Pag 590, riga 6, in luogo di: «**Diclorofluorescina soluzione**, 100 mg di *diclorofluorescina*», leggasi: «**Diclorofluoresceina soluzione** 100 mg di *diclorofluorosceina*»

Pag 594, riga 6, in luogo di «*dimetilaminobenzaldeide*», leggasi «*dimetilaminobenzaldeide (p)*»

Pag 595, riga 19, in luogo di «$C_2[^2H]_6OS$», leggasi «$C_2[^2H_6]OS$»

Pag 660, riga 16, in luogo di «$n\,^{25}_{D}$», leggasi «n_D^{25} »

Pag 730, riga 16, in luogo di «dietilformamide», leggasi «dimetilformamide».

Pag 755, riga 21, in luogo di «*vanadio*», leggasi «*vanadato*»

Pag 858, riga 20, in luogo di « + 0,2 », leggasi «0,2 »

Pag 860, ultima riga, in luogo di «Ph», leggasi «pH»

Pag. 863, righe 3-4, in luogo di «o del'inattivatore,», leggasi «o dell'attivatore,».

F U IX - Vol II

Pag XXIV, riga 17, in luogo di «Vaccino vivo liofilizzato per della rabbia», leggasi «Vaccino vivo liofilizzato della rabbia».

Pag. 5, riga 7, in luogo di «*soluzione di clorui i (Cl) a 5 p p m* », leggasi: «*soluzione di cloruro (Cl) a 5 p.p.m*»

Pag. 5, riga 11, in luogo di «*soluzione di solfati* (SO_4) *a 10 p p m* », leggasi: «*soluzione di solfato* (SO_4) *a 10 p.p m.*»

Pag 7, riga 11, in luogo di «**Aspetto della soluzlone** », leggasi «**Aspetto della soluzione.**».

Pag. 64, riga 29, in luogo di «La conta totale dai batteri», leggasi «La conta totale dei batteri»

Pag. 69, riga 26, in luogo di «della speparazione», leggasi «della preparazione».

Pag 75, riga 16, in luogo di «Diluito 1; 20», leggasi «Diluito 1 20»

Pag 76, riga 26, in luogo di «0,15 a 27 nm», leggasi «0,15 a 270 nm»

Pag. 83, riga 23, in luogo di «basi organiche», leggasi «acidi organici»

Pag 88, riga 6, in luogo di «acqua », leggasi «*acqua* »

Pag 90, riga 26, in luogo di «può nen», leggasi «può non»

Pag. 99, riga 4, in luogo di «flurobutirrofenenone», leggasi «fluorobutirrofenone»

Pag. 104, riga 15, in luogo di «una colonna lunga 2,75 cm», leggasi «una colonna lunga 2,75 m».

Pag. 104, riga 16, in luogo di «riempita nella prima parte di 1,8 cm», leggasi: «riempita nella prima parte di 1,8 m»

Pag 115, riga 17, in luogo di «**C ontaminazione**», leggasi «**Contaminazione**»

Pag 128, riga 5, in luogo di «Mr [della base $(C_{13}H_{45}N_5O_{14})$]», leggasi: «Mr [della base $(C_{23}H_{45}N_5O_{14})$]».

Pag. 129, riga 25, le parole: «(procedimento I, I, pag 34)» sono cancellate

Pag 149, riga 16, in luogo di «sulla sostanza essiccata», leggasi «sulla sostanza anidra».

Pag. 151, riga 12, in luogo di «descritto alla monografia 'Ampicillina'», leggasi «descritto alla monografia 'Ampicillina anidra'».

Pag 152, riga 25, in luogo di «n_1 = numere doi ml», leggasi «n_1 = numero dei ml».

Pag 157, riga 18, in luogo di «paraffina liquida», leggasi «*paraffina liquida*».

Pag 159, riga 10, in luogo di «*azoto*», leggasi «*azoto per cromatografia*»

Pag 189, riga 7, in luogo di «67,68 ml», leggasi «67,68 mg»

Pag 228, riga 4, in luogo di «e compreso», leggasi «è compreso»

Pag 232, riga 13, in luogo di «120, per cento,», leggasi «12,0 per cento,»

Pag 310 riga 13, in luogo di «30 ml)», leggasi «30 ml »

Pag 311 riga 4, in luogo di «si effetua», leggasi «si effettua»

Pag. 315, riga 14, in luogo di «vena caudale laterali», leggasi «vena caudale laterale».

Pag 319 riga 7, in luogo di «un dimatetro», leggasi «un diametro»

Pag. 385, riga 29, in luogo di «Nelle verifiche della», leggasi «Nella verifica delle»

Pag 512, riga 4, in luogo di «*clorpromazina cloridrato ai*», leggasi «*clorpromazina cloridrato di*».

Pag 573, riga 14, in luogo di «Dopo ricostruzione», leggasi «Dopo ricostituzione»

Pag. 670, riga 26, in luogo di «Non più di 200 p p m ,» leggasi «Non piu dello 0,2 per cento,»

Pag 724, penultima riga, in luogo di «20 U I di fattore VIII per ml », leggasi: «20 U.I. di fattore IX per ml.»

Pag 822, riga 18, in luogo di «mioroscopio,», leggasi «microscopio,».

Pag 1369, riga 18, in luogo di «rimanere insolubili», leggasi «rimanere solubili»

Pag 1455, riga 19, in luogo di «saggi prescritti nella», leggasi «saggi descritti alla».

Pag. 1473, riga 8, in luogo di: «*soluzione tampone pH 10* (ammoniacale)», leggasi: «*soluzione tampone pH 10,0* (ammoniacale)».

Pag 1485, riga 4 in luogo di «1,5 mg», leggasi: «1,5 ml»

Pag 1588, ultima riga, in luogo di «45 ml di *acqua;*», leggasi «40 ml di *acqua;*»

Pag 1606, riga 1, in luogo di: «non meno del 99,0 per cento», leggasi «non meno del 90,0 per cento»

Pag 1639, riga 2, in luogo di «untuosa », leggasi «untuosa al tatto.».

Pag. 1759, riga 25, in luogo di «*Soluzione di riferimento* », leggasi «*Soluzioni di riferimento.*»

Pag. 1760, riga 31, in luogo di «*Soluzione di riferimento* », leggasi «*Soluzioni di riferimento.*»

Pag 1857, riga 20, in luogo di «25,0 ml», leggasi «21,5 g»